LITHIUM, SCHILDDRÜSE UND ZYKLOTHYMIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

JAN-PETER HEDDE

aus

HILDESHEIM

BONN 1977

1976

LITHIUM, SCHILDDRÜSE UND ZYKLOTHYMIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von

JAN-PETER HEDDE

aus

HILDESHEIM

BONN 1977

Angefertigt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. C. Winkler

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Wuttke

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Institut für klinische und experimentelle

Nuklearmedizin der Universität Bonn

Druck: Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

INHALTSVERZEICHNIS

1. Lithium, Zyklothymie und Schilddrüse

2.1. Regulation der Schilddrüsenfunktion

2.2. Wirkungsmechanismen von Lithium

2.3. Lithium und thyreoidaler Regelkreis

2.4. Psychopharmakologie des Lithiums

2.5. Psychose und Schilddrüsenregulation

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Strumaentwicklung und Strumahäufigkeit unter Lithiumtherapie

3.2. Thyroxin- und Trijodthyronin-Konzentration im Serum unter Lithiummedikation

3.3. Thyreoglobulinantikörper-Titer und Stoffwechsel=lage unter Lithiummedikation

3.4. Psychopathologischer Befund und Stoffwechsellage unter Lithiumtherapie

3.5. Psychopathologischer Befund und Stoffwechsellage unter Ausschaltung des Einflusses schilddrüsen=

spezifischer Medikamente

3.5.1. Kasuistik

4. Vergleich eigener Ergebnisse mit denen anderer Autoren

4.1. Strumahäufigkeit unter Lithiumtherapie

4.2. Thyroxin- und Trijodthyronin-Konzentration unter Lithiumtherapie

4.3. Thyreoglobulinantikörper-Titer unter Lithium=therapie

4.4. Thyreoidaler Regelkreis bei Psychosen unter Lithiummedikation

4.5. Thyreoidaler Regelkreis bei Psychosen ohne Lithiummedikation

5. Indikation zur Schilddrüsenhormontherapie bei Lithiummedikation

6. Zusammenfassung

ABKÜRZUNGEN

ACTH	-	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	-	Antidiuretisches Hormon
AMP	-	Adenosinmonophosphat
ATP	-	Adenosintriphosphat
AZ	-	Adenylzyklase
c-AMP	-	zyklisches 3'5'-Adenosinmonophosphat
HVL	-	Hypophysenvorderlappen
IGT	-	Initialer Grundtest
Li	-	Lithium
m-RNS	-	Messenger - Ribonukleinsäure
PBJ	-	proteingebundenes Jod
SDH	-	Schilddrüsenhormon
T 3	-	Trijodthyronin
T 4	-	Thyroxin
TAK	-	Thyreoglobulinantikörper
TBG	-	thyroninbindendes Globulin
TBI	-	Thyreobindungsindex
Tc	-	Technetium
TGB	-	Thyreoglobulin
TRH	-	Thyreotropin Releasing Hormon
TSH	-	Thyreoidea stimulierendes Hormon

1. LITHIUM, ZYKLOTHYMIE UND SCHILDDRÜSE

Lithium gehört zu den Alkalimetallen und hat unter diesen das kleinste Atomgewicht von nur 6,9. Sein Kern besteht aus 3 Protonen und 4 Neutronen. 2 Hüllelektronen finden sich in der inneren Schale und 1 Elektron bildet die äußere Schale. Eine relativ schwache Bindung des äußeren Elektrons determiniert seine chemischen Eigenschaften, vor allem eine stark reduzierende Potenz und Bindungsfähigkeit mit relativ inerten Substanzen. Die Hauptvorkommen lithiumhaltiger Mineralien sind in Nordamerika, West-Australien und einigen zentralafrikanischen Ländern (20).

Neben der vielfältigen Anwendung von Lithium in Industrie und Technologie wurde es schon im vorigen Jahrhundert auch im medizinischen Bereich eingesetzt. Die gute Löslichkeit der Lithiumurate versuchte man in der Gichtbehandlung zu nutzen. Noch zu Beginn des 2o.Jahrhunderts diente es als Geschmackskorrigens bei natriumarmer Diät. Wegen schwerer Nebenwirkungen und Unkenntnis der Wirkungsmechanismen mußten diese Anwendungen jedoch aufgegeben werden. Die Entdeckung der psychopharmakologischen Eigenschaften von Lithium durch CADE (8) führte zur Wiedereinführung der Substanz in der Medizin. Die Aufdeckung weiterer biologischer Effekte bewirkte ein wachsendes Interesse an diesem Element und führte, neben der Nutzung seiner psychopharmakologischen Eigenschaften, auch zum Einsatz in der Schilddrüsen-Therapie, bei neurologischen Erkrankungen (insbesondere der Epi-

lepsie-Behandlung), ferner der Behandlung des Alkoholismus und sogar des prämenstruellen Syndroms (21). Während sich die Verwendung von Lithiumsalzen bei den meisten hierfür in Betracht gezogenen Erkrankungen als wenig erfolgreich erwies, sind sie jedoch, vor allem in Europa, zu einem Standardpräparat in der Behandlung zyklothymer Psychosen geworden. In letzter Zeit werden sie gelegentlich auch erfolgreich bei der Behandlung schwerer Hyperthyreosen eingesetzt. Lithium wird hauptsächlich als Azetat, Karbonat und Sulfat angewendet. Die antipsychotische Wirkung hängt von der Serumkonzentration ab, die o,7 bis 1,0 mMol/ltr. betragen sollte. Von Nachteil ist die vor allem bei Beginn der Lithium-Therapie zu beachtende geringe Breite des Wirkungsspektrums. Schon bei Serumkonzentrationen von ca. 1,5 mMol/ltr. kann es zum Auftreten toxischer Nebenwirkungen kommen. - 1968 wiesen erstmals SCHOU et al. auf das gehäufte Auftreten von Strumen unter Lithiumtherapie hin (33), ohne daß zunächst klare Vorstellungen über den zugrundeliegenden Wirkungsmechanismus vorhanden waren. Erst deren genauere Erforschung führte u.a. auch zum Einsatz von Lithium bei der Behandlung der Hyperthyreose (13,40).

Ein interessanter, im Zusammenhang mit dem thyreoidalen Regelkreis stehender Aspekt ist die erstmals von PRANGE et al. geäßerte Vermutung, daß bei bestimmten Psychosen, vor allem mono- und bipolarer Zyklothymie, Änderungen der

zentralen TRH-Konzentration in Kausalzusammenhang mit dem Auftreten der Psychosen stehen (31).

Im Folgenden soll versucht werden, die komplizierten Zusammenhänge zwischen Zyklothymie, Lithiumwirkung und Schilddrüsenregulation darzustellen und anschließend zu prüfen, welche praktischen Konsequenzen sich hieraus für die Lithiumanwendung in der Psychiatrie und Thyreologie ergeben.

Insbesondere soll zu zwei Problemen Stellung genommen werden:

1) Welchen Einfluß hat Lithium auf den thyreoidalen Regelkreis ?

2) Bestehen psychosespezifische Veränderungen im thyreoidalen Regelkreis bei Manifestation bestimmter Psychosen ?

Zunächst sollen die intermediären Beziehungen zwischen Lithium, Zyklothymie und Schilddrüsenregulation beschrieben werden, wie sie aus der Literatur bekannt sind. Anschließend folgt die Darstellung eigener Ergebnisse. In der Diskussion werden die eigenen Beobachtungen den in der Literatur mitgeteilten gegenübergestellt, wobei insbesondere nach Erklärungen für bestehende Diskrepanzen gesucht wird. Abschließend wird auf die therapeutischen Schlußfolgerungen eingegangen.

2.1. REGULATION DER SCHILDDRÜSENFUNKTION

Die noch lückenhafte Kenntnis der physiologischen und pathophysiologischen Zusammenhänge begrenzt die Beurteilbarkeit des Einflusses suprahypothalamischer Faktoren auf die Regulation der Schilddrüsenfunktion. Die Beschreibung zentraler Steuermechanismen beruht oberhalb der Eminentia mediana im wesentlichen auf Hypothesen, die in tierexperimentellen Untersuchungen gewonnen wurden. Dagegen sind die Verhältnisse distal des Hypothalamus inzwischen sehr detailliert erforscht. Die Kybernetik der Achse Hypothalamus - Hypophase - Thyreoidea stellt sich heute etwa in folgender Weise dar:

Vom Nucleus arcuatus und der thyreotropen Region im Hypothalamus ziehen Neurone zur Eminentia mediana des Tuber cinerium, in denen mit Hilfe einer TRH-Synthetase das Tripeptid TRH synthetisiert wird (29). An den neurovasculären Synapsen erfolgt die Abgabe in das sogenannte portale Gefäßsystem, über das TRH die thyreotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens erreicht. Die Regulation der Synthese und Freisetzung dieses Releasing-Hormons ist noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt. Tierexperimentelle Untersuchungen weisen auf eine Kontrolle der TRH-Freisetzung durch biogene Amine hin, wobei Noradrenalin einen stimulierenden und Serotonin einen inhibierenden Effekt haben soll (16). Auch ein allgemein anerkannter Rückkopplungsmechanismus ist noch nicht gesichert. Grundsätzlich zu diskutieren sind die

Abhängigkeit der TRH-Synthese und -Freisetzung von der neuronalen TRH-Konzentration selbst, vom TSH-Spiegel und von der Schilddrüsenhormonkonzentration im Serum. Bei Ratten konnte die Unabhängigkeit der TRH-Ausschüttung von der SDH-Konzentration im Serum gezeigt werden (30). Andere Untersuchungen weisen auf eine Abhängigkeit der TRH-Ausschüttung von der endogenen TSH-Freisetzung hin (28). Berichte von Experimenten zur Prüfung einer möglicherweise bestehenden "ultrakurzen Rückkopplung", d.h. Abhängigkeit der TRH-Synthese vom bereits produzierten neuronalen TRH, liegen bislang nicht vor.

Die thyreotropen Zellen des HVL sollen zwei Rezeptoren unterschiedlicher Affinität für TRH besitzen, die nicht ganz spezifisch für den Releasingfaktor sind (15). TRH bewirkt eine sofort einsetzende TSH-Ausschüttung und eine langsam anlaufende TSH-Synthese. Zur Realisierung dieser Aufgaben scheint die Stimulation der membranständigen Adenylzyklase von entscheidender Bedeutung zu sein (10,37).

Hier treffen wir auf das vor allem von SUTHERLAND erforschte AZ - c-AMP - System, dessen Kenntnis einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis des Wirkungsmechanismus der Hormone überhaupt leistete. Es besagt, daß die intrazelluläre Aufgabe vieler Hormone, der sogenannten ersten Boten (first messenger), durch Stimulation der Adenylzyklase zur Umwandlung von ATP in c-AMP, den zweiten Boten (second messenger),

realisiert wird. Der Anstieg der c-AMP-Konzentration ermöglicht jetzt über Aktivierung zellspezifischer Enzymsysteme die Durchführung der intrazellulären Aufgaben. Das Vorhandensein verschiedener Rezeptoren ist eine Voraussetzung dafür, daß ein Hormon nur in bestimmten Zellen wirksam wird. Die zweite für die Hormonspezifität wichtige Voraussetzung ist die Ausstattung der Ziel (-target) -Zellen mit unterschiedlichen, zellspezifischen Enzymsystemen. Dies erklärt die Aktivierung vollkommen verschiedener Funktionen durch Konzentrationsänderungen der gleichen Substanz, nämlich c-AMP. Die bekannten Faktoren zur Regulation der intrazellulären c-AMP-Konzentration sind die Stimulation und Vektorisierung der ATP-Aufspaltung durch die Adenylzyklase, die Umwandlung von c-AMP in AMP durch eine Phosphodiesterase und die c-AMP-Ausscheidung in die extrazelluläre Flüssigkeit (37),(s.auch Abb. 1). Während die Wirkung vieler Hormone in der Stimulation des AZ - c-AMP - Systems liegt, dürfte seine besondere Bedeutung wohl auch in der Freisetzung der meisten Hormone liegen (37).

Das freigesetzte TSH gelangt auf dem Blutweg zur Schilddrüse, wo es die SDH-Synthese und -Freisetzung anregt. Auch hier spielt die Stimulation der membranständigen Adenylzyklase wieder eine wesentliche Rolle. Der Anstieg der intrazellulären c-AMP-Konzentration fördert die Thyreoglobulin-Hydrolyse und damit die SDH-Freisetzung. Das Aus-

maß des c-AMP-Anstiegs ist außer von TSH auch von der SDH-Konzentration im Serum abhängig (38). Bei hyperthyreoter Stoffwechsellage ist z.B. eine wesentlich höhere TSH-Konzentration als bei Euthyreose erforderlich, um einen vergleichbaren c-AMP-Anstieg zu bewirken. Als zugrundeliegender Wirkungsmechanismus wird eine Stimulation der Phosphodiesterase bei Zunahme der SDH-Konzentration diskutiert. Dies weist neben anderen Faktoren auf einen TSH-unabhängigen autoregulatorischen Mechanismus zur Teilregulation der SDH-Freisetzung hin. Die Hormone werden im Serum fast quantitativ an Transportproteine, vor allem TBG, gebunden. Nur ein sehr kleiner Teil (ca. o,o5 % des Thyroxins und o,15 % des Trijodthyronins) liegt in freier Form vor. Dieser ist jedoch ausschlaggebend für die Stoffwechsellage und den Rückkopplungsmechanismus. Die Schilddrüsenhormone bewirken mit zunehmender Konzentration in den thyreotropen Zellen des HVL über Induktion von m-RNS-Bildung die Synthese eines Hemmproteins, das die Freisetzung von TSH und seine Synthese inhibiert (5). Bisher ist noch weitgehend ungeklärt, inwieweit Thyroxin oder/und Trijodthyronin für die Rückkopplung verantwortlich sind. Dem Trijodthyronin scheint dabei eine dominierende Rolle zuzukommen. Möglicherweise sind noch andere, u.U. extrahypophysäre Faktoren für eine individuell unterschiedliche Verteilung des inhibierenden Effekts auf die Schilddrüsenhormone maßgeblich. Es besteht auch noch Unklarheit über die Frage, ob Thyroxin nur ein Prohormon von Trijodthyronin ist oder

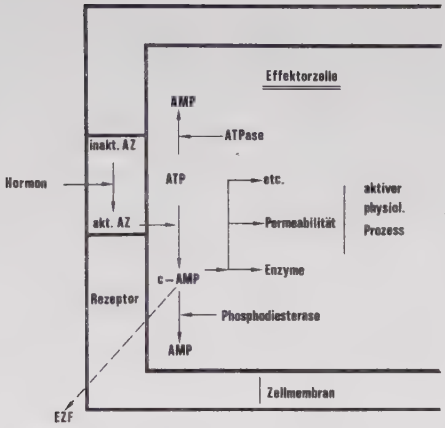

Abbildung 1 Schematische Darstellung der Regulation und Wirkung des zyklischen 3′5′-Adenosinmonophosphats (c-AMP). AZ = Adenylzyklase; AMP = 5′-Adenosinmonophosphat

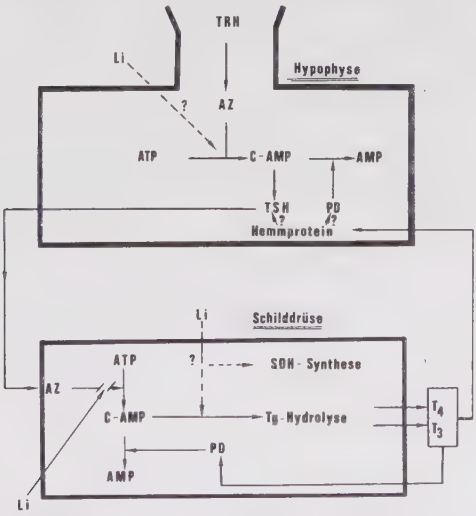

Abbildung 2 Schematische Darstellung des Regelkreises Hypophyse-Thyreoidea mit Angriffspunkten von Lithium (Li). TRH = Thyreotropin Releasing Hormone; PD = Phosphodiesterase; SDH = Schilddrüsenhormon; Tg = Thyreoglobulin; T_4 = Thyroxin; T_3 = Trijodthyronin

ob es eine eigene metabolische Wirksamkeit besitzt.

Insgesamt ist anzunehmen, daß bei der Regulation der Schilddrüsenfunktion außer den direkt in Betracht kommenden Hormonen auch anderen Komponenten, z.B. suprahypothalamischen Einflüssen eine Bedeutung zukommt. Die Schilddrüse unterscheidet sich zudem von den anderen endokrinen Drüsen durch das Vorhandensein eines Stimulator-unabhängigen autoregulatorischen Mechanismus, der zur Steuerung des thyreoidalen Jod- und Hormonstoffwechsels dient (19).

2.2. WIRKUNGSMECHANISMEN VON LITHIUM

Lithium greift auf vielfältige Weise in die verschiedenen elektrophysiologisch und biochemisch erfassbaren Prozesse des Organismus ein. Im vorliegenden Zusammenhang soll nur auf einige der wichtigsten Wirkungen hingewiesen werden. Lithiumsalze werden fast vollständig intestinal resorbiert. Ein Serum-peak stellt sich nach ca. 1/2 Stunde ein, und ein fast plateauförmiger Konzentrationsverlauf wird nach etwa 12 Stunden erreicht. Die Elimination erfolgt renal. Nach schneller Verteilung in der extrazellulären Flüssigkeit überschreitet es nur langsam die Zellgrenzen, weshalb die volle therapeutische Wirkung bei fortlaufender Applikation erst nach 5 bis 1o Tagen erreicht wird. Aus

dem gleichen Grund erfolgt bei Absetzen der Lithiummedikation nach schneller renaler Ausscheidung des extrazellulären Anteils der Austritt des intrazellulären Teils sehr langsam, was zum vorübergehenden Wiederanstieg des Serumspiegels führen kann (36). Dieses sogenannte Rebound-Phänomen ist besonders bei Dialyseabbruch zu beachten. Als allen Einzeleffekten zugrundeliegende Ursachen werden zwei Mechanismen angesehen: 1. Interferenz mit dem Elektrolytstoffwechsel, die vor allem in partieller, insuffizienter Substitution des extrazellulären Natriums und des intrazellulären Kaliums besteht; 2. Einflußnahme auf die Tertiärstruktur von Makromolekülen (36). Neben der noch im Einzelnen zu besprechenden Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion und den psychopharmakologischen Effekten seien einige zusätzlich besonders wichtige Angriffspunkte angeführt.

In den proximalen Nierentubuli verhält sich Lithium ähnlich wie Natrium und wird, vermutlich über Natrium-Transportsysteme, zu 6o bis 8o % gegen den elektrischen und Konzentrations-Gradienten reabsorbiert. Im distalen Tubulusapparat inhibiert Lithium die ADH-abhängige Adenylzyklase und führt so zu verminderter Wasser- und Natriumrückresorption. Im Intestinaltrakt bewirkt wohl die Teilinsuffizienz des Natrium-Transportsystems ein verändertes Kationenmilieu mit Einschränkung der Glucose- und Wasserabsorption. Auch Interferenz mit den gastrointestinalen

Hormonen ist nicht auszuschließen. Im Tierversuch konnte eine Beeinträchtigung der spontanen Depolarisation mit Verzögerung der Reizleitungsgeschwindigkeit im Myokard nachgewiesen werden. Es kann im EKG zu Veränderungen ähnlich denen der Hyperkaliämie kommen, wahrscheinlich infolge Verdrängung des intrazellulären Kaliums. Gelegentlich treten auch Rhythmusstörungen auf. Auch der Interferenz mit dem Katecholaminstoffwechsel dürfte in diesem Zusammenhang eine Bedeutung zukommen. In den Nebennieren inhibiert Lithium die ACTH-abhängige, AZ-vermittelte Cortison-Freisetzung (26).

2.3. LITHIUM UND THYREOIDALER REGELKREIS

Seit der ersten Beschreibung eines gehäuften Auftretens von Strumen unter Lithium-Therapie (33) sind viele Publikationen erschienen, die sich mit der Beeinflussung der Schilddrüsenregulation befassen, zumal die Erweiterung der Diagnostik durch die Einführung radioimmunologischer Methoden zur Hormonbestimmung erheblich verbesserte Untersuchungsmöglichkeiten der Achse Hypothalamus - Hypophyse - Thyreoidea mit sich brachte. Die Kontrolle aller möglichen Parameter dieses Regelkreises führte zu teils konformen, z.T. aber auch widersprüchlichen Ergebnissen. Eine Wertung all dieser Untersuchungsergebnisse würde über den Rahmen der vorliegenden Arbeit hinausgehen,

weshalb nur die wichtigsten Aspekte dargelegt werden sollen. Die beobachteten Effekte lassen sich nur teilweise deuten, da noch nicht alle Angriffspunkte von Lithium im Schilddrüsenregelkreis gesichert und teilweise auch die physiologischen Zusammenhänge noch nicht vollständig bekannt sind. Der Mechanismus der schilddrüsenspezifischen Wirkung der Lithiumsalze stellt sich heute in folgender Weise dar:

Lithium wird in Schilddrüse und Hypophyse auf das 3- bis 5-fache des Serumspiegels konzentriert (36). In der Schilddrüse inhibiert es die AZ-abhängige Umwandlung von ATP in c-AMP (36). Außerdem konnte in-vitro nachgewiesen werden, daß neben der TSH-stimulierten J-131-Freisetzung auch die dibutyryl-c-AMP-induzierte Jodausschüttung reduziert wird (45). Die allgemein, besonders deutlich jedoch bei Hyperthyreosen ausgeprägte Reduktion der Thyreoglobulin-Hydrolyse kann demnach als Folge zweier unterschiedlicher Angriffspunkte des Lithiums aufgefaßt werden, wobei der zweite zwischen c-AMP und der Kolloidtropfenbildung liegen muß. Die Einschränkung der TGB-Hydrolyse bewirkt eine Herabsetzung der SDH-Inkretion mit Senkung des PBJ-131 (2,13,39). Wie bereits erwähnt, ist dieser Effekt bei hyperthyreoter Stoffwechsellage am ausgeprägtesten (13,39).

Die Berichte über eine mögliche Beeinflussung der SDH-Synthese weichen in der Beurteilung der experimentellen

Ergebnisse erheblich voneinander ab. Während BERENS et al.(3) sowie BURROW et al. (7) tierexperimentell keine Beeinträchtigung der Jodisation, jedoch eine geringe Verminderung der intrathyreoidalen Jodthyroninfraktion fanden - was sie auf eine Beeinträchtigung der Kopplungsreaktion zurückführen - glauben MÄNNISTÖ et al. (27) eine Verminderung der Dijodination festgestellt zu haben. Nach Meinung der Autoren könne diese jedoch das Ausmaß der auch von ihnen beobachteten Reduktion der intrathyreoidalen Thyroxin- und Trijodthyronin-Konzentration nicht erklären, so daß ebenfalls eine direkte Beeinflussund der Kopplungsreaktion vermutet wird. Diese meist nur zu Beginn einer Lithium-Therapie auftretende passagere Herabsetzung der SDH-Synthese ist auf alle Fälle jedoch so gering, daß der Abfall der SDH-Konzentration im Blut weitgehend Folge der verminderten Hormonfreisetzung sein dürfte. Insgesamt läßt sich sagen, daß eine wesentliche Blockierung der SDH-Synthese nicht stattfindet.

Auch hinsichtlich einer Beeinflussung der J-131-Aufnahme weisen die verschiedenen Publikationen erhebliche Diskrepanzen auf. Dies könnte, zumindest teilweise, von der Dauer der Lithium-Medikation abhängen. Auch individuell unterschiedliche Konstellationen des Jod- und Hormon-Stoffwechsels zum Zeitpunkt der Untersuchung mögen eine Rolle spielen. Nur so scheint es erklärbar, daß einer-

seits von einer verstärkten, andererseits einer normalen und drittens sogar auch von einer verminderten J-131-Aufnahme berichtet wird. Auf alle Fälle ist insgesamt die Reduktion der Jodthyronin-Freisetzung größer als möglicherweise bestehende lithiumbedingte Veränderungen der Jodaufnahme. Aus dieser Tatsache ergibt sich die Verlängerung der thyreoidalen J-131-Verweildauer.

Es wurden bereits Überlegungen angestellt, sich diese Verlängerung der thyreoidalen J-131-Halbwertszeit durch Lithium zur Reduktion der Aktivitätsmenge bei Radiojodtherapie zunutze zu machen (13). Die meist initial auftretende und nur vorübergehende Senkung der SDH-Konzentration im Serum wird als Ursache für den häufig erhöhten basalen TSH-Spiegel und die verstärkte Stimulierbarkeit der hypophysären TSH-Ausschüttung angesehen (2,7,11), was neben der Zunahme des intrathyreoidalen Hormongehalts aufgrund fortlaufender Akkretion zur Wiederanhebung der primär verminderten Inkretionsrate führt. Bei nicht ausreichender Kompensation kann es zur Ausbildung einer Struma und Entwicklung einer Hypothyreose kommen.

Wie bereits angedeutet, wird für das Ausmaß der Veränderungen verschiedener Parameter der Dauer der Lithium-Medikation eine gewisse Bedeutung beigemessen. EMERSON et al. fanden bei Verlaufskontrollen ein individuell unterschiedliches Ansprechen der Schilddrüsen-

und Hypophysenfunktion (11). Aufgrund der Stoffwechsellage und der TSH-Kinetik unterteilen sich die Patienten in drei Gruppen:

Gruppe 1 zeigt keine ausgeprägten, länger anhaltenden Veränderungen im Schilddrüsenregelkreis.

Gruppe 2 reagiert mit einem Anstieg des basalen TSH-Spiegels auf 8-20 µU/ml und Regredienz dieses Befundes nach einigen Monaten.

Gruppe 3 zeigt eine über Monate langsam ansteigende Erhöhung des basalen TSH-Spiegels auf Werte über 20 µU/ml bis zur Entwicklung einer manifesten Hypothyreose. In dieser Gruppe soll besonders häufig ein erhöhter TAK-Titer vorkommen.

Die Mehrzahl der Patienten gehört den beiden ersten Gruppen an. Wie kurzfristig häufig die Depression der Schilddrüsenfunktion ist, zeigt die Arbeit von TEMPLE et al. (39). Sie setzten Lithium in der Hyperthyreose-Therapie ein und beobachteten, daß, wenn diese nicht durch übliche Thyreostatica ergänzt wurde, schon nach einer Woche mit einer Reexazerbation der Erkrankung gerechnet werden muß.

Bislang konnte nicht geklärt werden, ob die Tendenz der Lithium-induzierten schilddrüsenspezifischen Verände-

rungen zur Spontanremission durch eine verstärkte SDH-Synthese infolge TSH-Hypersekretion bedingt ist, ob sie Ergebnis eines nicht TSH-abhängigen intrathyreoidalen Adaptationsmechanismus oder Folge eines anderen Mechanismus ist.

2.4. PSYCHOPHARMAKOLOGIE DES LITHIUMS

Von einem allgemein anerkannten Wirkungsmechanismus zur Erklärung der antipsychotischen Wirkung kann bisher noch nicht gesprochen werden. Hauptanwendungsbereich sind die akute Manie, die bipolar verlaufende Zyklothymie und die phasenhaft verlaufende endogene Depression. Die akute endogene Depression sowie die paranoiden Psychosen sprechen auf Lithium praktisch nicht an. Wichtigster Effekt ist die thymoprophylaktische Wirkung einer langfristigen Medikation (25).

Veränderungen im Stoffwechsel der biogenen Amine, also vor allem von Noradrenalin, Serotonin und Dopamin, denen als Neurotransmitter eine zentrale Funktion zukommt, wird eine pathogenetische Bedeutung bei psychotischen Erkrankungen zugeschrieben. Die Einflußnahme vieler Psychopharmaka auf den Stoffwechsel der biogenen Amine sowie die Bedeutung, die für die Auslösung und Vermittlung dieser Effekte den Elektrolyten zuzukommen scheint, legt es nahe, den Ansatzpunkt für die psycho-

trope Wirkung des Lithiums ebenfalls hier zu suchen (24). Die lithiumbedingten Veränderungen im nervalen Kationenmilieu beeinflussen die Nervenerregung. Es findet sich eine Einflußnahme auf den neuronalen Stoffwechsel durch Verstärkung des präsynaptischen Noradrenalinabbaus, Reduktion der Freisetzung von Noradrenalin und Serotonin und eine vermehrte synaptosomale Noradrenalin-Aufnahme (24,36). Es inhibiert außerdem die Freisetzung vermuteter Aminosäuretransmitter (24). An den cholinergen Synapsen konnten prä- und postsynaptische Angriffspunkte des Lithiums nachgewiesen werden mit einer vorübergehend vermehrten Acetylcholin-Ausschüttung, einer verminderten Acetylcholin-Synthese, die zur Herabsetzung des zentralen Acetylcholingehalts führt, und einer Reduktion des Acetylcholin-Anstiegs nach Stimulation (21). Inwieweit diese Effekte Folge der Elektrolytveränderungen oder Folge eines direkten Eingreifens des Lithiums sind, läßt sich noch nicht beurteilen.

Berichte über eine bei der Manie erhöhte und bei der Depression erniedrigte c-AMP-Ausscheidung im Urin (37) blieben nicht ohne Widerspruch, so daß auch Mitteilungen über eine Normalisierung der c-AMP-Ausscheidung bei der Lithium-Behandlung der Manie weiterer Bestätigung bedürfen (22). Neuerdings konnte auch die Inhibierung der zentralen, hormonabhängigen AZ-Wirkung nachgewiesen werden (36). Auch der bei der Manie veränderte Tages-

rhythmus des Cortisolspiegels im Serum zeigt unter Lithium-Therapie Tendenz zur Normalisierung (36). Dies könnte in Verbindung mit dem AZ - c - AMP - System stehen, obwohl die Veränderungen der circadianen Rhythmik sowohl Folge als auch Ursache des gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus sein können.

Gerade bei der Frage nach den psychopharmakologischen Wirkungsmechanismen wird man mit der kaum zu überblickenden Interdependenz der zentralnervösen Stoffwechselvorgänge konfrontiert.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die psychopharmakologischen Effekte des Lithiums auf Veränderungen des Kationenmilieus und einem Eingreifen in den neuronalen Stoffwechsel beruhen. Die reduzierte zentrale c-AMP-Freisetzung könnte Folge dieser Stoffwechselveränderungen sein, wobei ein Ansatzpunkt für Lithium innerhalb des AZ - c-AMP - Systems nicht ausgeschlossen werden kann. Insgesamt können die Veränderungen als Beeinflussung der Verfügbarkeit der Neurotransmitter aufgefaßt werden.

2.5. PSYCHOSE UND SCHILDDRÜSENREGULATION

Die endogenen Psychosen sind trotz genauer psychopathologischer Kenntnis ihrer Zustandsbilder und Verlaufs-

weisen hinsichtlich ihrer Ursachen weithin unerforscht und seit jeher Gegenstand einander widersprechender Hypothesen der "Somatiker" und "Psychiker" (43). In diesem Zusammenhang kann die Frage unberücksichtigt bleiben, inwieweit überhaupt psychischen Vorgängen ein wie auch immer geartetes Substrat materieller Natur zugrundeliegen muß. Während die Somatisierungsmöglichkeiten psychischer Krankheitsbilder, z.B. der Neurosen, schon seit längerer Zeit weithin anerkannt werden, stoßen Hypothesen über somatische Ursachen und Hintergründe gerade bei den Psychosen auf oft schon emotionell überlagerte Zustimmung oder Ablehnung. Gerade das Zusammentreffen von Störungen des psychischen, vegetativen und endokrinen Systems legen eine psychosomatische Ganzheitsbetrachtung nahe. In diesem Zusammenhang sei an die psychischen und vegetativen Symptome bei Schilddrüsenfunktionsstörungen sowie an das Zusammentreffen endokriner, vegetativer und psychischer Veränderungen im Rahmen von Pubertät und Klimakterium erinnert. Auch die Beobachtung sogenannter pseudohyperthyreoter Zustandsbilder bei Frauen mit larvierten Depressionen, die erst nach Ergänzung der thyreostatischen Therapie durch eine thymoleptische Umstimmungsmedikation eine Remission des Krankheitsbildes zeigten, weist auf die psychosomatische Interdependenz hin. WALCHER nennt dies "ein unspezifisch neural aktiviertes hypothalamisch-hypophysär-thyreoidales Störphänomen" (42). Die Posi-

tion des Hypothalamus zwischen dem endokrinen System einerseits und übergeordneten Zentren, insbesondere dem reticulären, corticalen und limbischen System andererseits legt es nahe, bei Akzeptierung kybernetischer Zusammenhänge zu vermuten, daß Störungen innerhalb dieses Systems zu Entgleisungen oder Verschiebung des Gleichgewichts auf einer anderen als der primär betroffenen Ebene führen können.

Ein interessanter neuer Aspekt in diesem Zusammenhang ist die Vermutung krankheitsspezifischer Veränderungen innerhalb der Achse Hypothalamus - Hypophyse - Thyreoidea bei Manifestation vor allem zyklothymer Psychosen (31). Die Beobachtung, daß Trijodthyronin sowie TSH, letzteres vermutlich über SDH-Freisetzung, die Wirkung trizyklischer Antidepressiva verstärkt, hatte zur Untersuchung der Frage geführt, ob TRH ähnliche psychopharmakologische Effekte auslöst (31). PRANGE et al. (31) fanden tierexperimentell, daß TRH im Pargylin/l-Dopa-Test, der der Objektivierung antidepressiver Eigenschaften dient, TRH zur l-Dopa-Vermehrung führt, und zwar auch bei hypophysektomierten Mäusen. Dies war überraschend, da man primär an eine Stimulation der Achse Hypophyse - Thyreoidea zur Erklärung möglicher antidepressiver Effekte gedacht hatte. Stattdessen lag jetzt die Vermutung nahe, daß mögliche antidepressive Potenzen von TRH ihren Angriffspunkt außerhalb des thyreoidalen

Regelkreis haben. Bei 1o Frauen mit unipolarer, primärer Depression wurden unter Ausschaltung medikamentöser Einflüsse die üblichen Schilddrüsen-in-vitro-Teste, die TSH-Kinetik und die Beeinflussung des psychopathologischen Befundes durch intravenöse TRH-Injektionen verschiedener Dosierung untersucht (31). Die Autoren fanden eine verminderte Stimulierbarkeit der hypophysären TSH-Ausschüttung bei normalen Schilddrüsen-in-vitro-Testen, ferner eine Besserung des subjektiven Befindens nach TRH-Applikation, die in der Regel nur einige Stunden anhielt. KASTIN et al. (23) stellten bei 2 Patienten mit endogener Depression sowie 3 Patienten mit Involutionsdepression eine Besserung des psychischen Befundes 3 Stunden bis 6 Tage nach Applikation von 5oo/ug TRH fest. Bei 4 dieser Patienten wurde der TSH-Anstieg nach Stimulation mit TRH als vermindert beurteilt. PRANGE et al. diskutieren als Ursache der verminderten Stimulierbarkeit der TSH-Ausschüttung eine herabgesetzte endogene tonische TRH-Stimulation. Als Hinweis auf eine hypothalamische Funktionsstörung bei der endogenen Depression werden Veränderungen auch anderer endokriner Achsen angesehen, z.B. die verminderte TSH-Ausschüttung nach Hypoglykämie und die Resistenz gegenüber dem hypoglykämischen Effekt des Insulins (31). Trijodthyronin als Vermittler der antidepressiven Eigenschaft von TRH scheidet aus, da zur Erklärung ausreichende T3-Anstiege nicht beobachtet wurden, so daß ursächlich am ehesten

ein zentraler Angriffspunkt in Betracht käme.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Bei 7o Patienten, die zum überwiegenden Teil wegen einer mono- oder bipolaren Zyklothymie in psychiatrischer Behandlung standen, wurden Schilddrüsenuntersuchungen durchgeführt. Die meisten Patienten wurden zur Zeit der Untersuchung mit einem Lithium-Präparat behandelt. Die Schilddrüsenuntersuchungen umfaßten:

1. eine ausführliche klinische Befunderhebung incl. Messung der Achillessehnenreflexzeit.
2. Initialer Grundtest mit J^{132} zur Messung der Radiojodaufnahme nach WINKLER und MENTZEL (46), gegebenenfalls Ergänzung durch einen Suppressions- oder Stimulationstest.
3. Schilddrüsenszintigramm mit ^{99m}Tc-Pertechnetat. Zur näherungsweisen Berechnung der Schilddrüsenmasse wird vorausgesetzt, daß die beiden Schilddrüsenlappen jeweils einem Rotationsellipsoid mit den Halbachsen a und b entsprechen. Die Schilddrüsenmasse berechnet sich dann nach der Formel:

$$V = \frac{4\,\pi}{3}\, a\, b^2 .$$

4. Bestimmung des Thyroxinjods im Serum.

5. Radioimmunologische Bestimmung des Gesamttrijodthyronins im Serum.

6. Bestimmung des Thyreobindungsindex.

7. Bestimmung der TSH-Konzentration im Serum unter Normalbedingungen und Messung des Konzentrationsanstiegs nach Stimulation durch intravenöse Applikation von 200 µg TRH.

Der zum Zeitpunkt der Schilddrüsenuntersuchung aktuelle psychische Befund wurde von der Universitätsnervenklinik Bonn übernommen. Dort wurde auch die Bestimmung der Lithium-Konzentration im Serum durchgeführt.

Bei der Besprechung der Ergebnisse wird auf die schilddrüsenspezifische Allgemeinsymptomatik nicht ausführlich eingegangen, da es sich, abgesehen von den manifesten Schilddrüsenfunktionsstörungen, in der Regel nur um geringe Beschwerden handelte. Die meisten Patienten wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung schon seit unterschiedlich langer Zeit mit einem Lithiumpräparat, vorwiegend Lithiumkarbonat, behandelt, so daß eine größere Zahl prospektiver Longitudinalstudien mit Vergleich der Befunde vor und während der Lithiumtherapie nicht möglich war.

Auf methodische Probleme bei der Suche nach psychosespezifischen Veränderungen des thyreoidalen Regelkreises

wird bei der Besprechung der diesbezüglichen Resultate eingegangen.

Zunächst sollen die eigenen Untersuchungsergebnisse dargelegt und besprochen werden.

3.1. STRUMAENTWICKLUNG UND STRUMAHÄUFIGKEIT UNTER LITHIUMTHERAPIE

Wie bereits erwähnt, schwanken die Angaben über die Häufigkeit der Strumaentwicklung unter dem Einfluß einer Lithiumbehandlung beträchtlich. Während BURROW et al. nur bei 5 % der Patienten eine Struma diagnostizierten (7), stellten GEHRING et al. in 30 % der Fälle eine Vergrößerung der Schilddrüse innerhalb von 8 Wochen nach Therapiebeginn fest (12). Auf mögliche Gründe für diese Diskrepanzen wird noch eingegangen. 47 Patienten des eigenen, 7o Fälle umfassenden Patientenguts, wurden wegen einer Psychose mit einem Lithiumpräparat behandelt, waren nicht mit SDH vorbehandelt und nahmen, außer Östrogenen in einigen Fällen, keine anderen strumigenen Substanzen ein.

17 Patienten dieser Gruppe hatten keine Struma und klagten auch nicht über Beschwerden im Halsbereich. 2 Patienten nahmen Ovulationshemmer ein.

Bei 18 der 47 Patienten fand sich eine Struma diffusa Grad I. 8 Patienten dieser Gruppe gaben geringe örtliche Beschwerden im Halsbereich mit Globus- und Engegefühl an. 1 Patientin nahm zusätzlich Ovulationshemmer.

8 weitere Patienten wiesen eine Struma diffusa Grad II auf. Aus dieser Gruppe klagten 5 über geringe örtliche Beschwerden, 3 davon nahmen Ovulationshemmer ein.

Je 2 Patienten hatten eine Struma nodosa Grad I bzw. Grad II mit kalten Knoten. Da bei 2 dieser 4 Patienten aufgrund des Palpationsbefundes eine maligne Entartung nicht sicher auszuschließen war, ließen wir die Knoten operativ entfernen. Histologisch fanden sich in beiden Fällen regressive Veränderungen.

Insgesamt wiesen also 3o von 47 Patienten eine Struma auf. Dieser Anteil liegt deutlich oberhalb der Angaben in der Literatur. Auf die Gründe hierfür wird noch einzugehen sein.

Ob die Einnahme von Ovulationshemmern zusammen mit der Lithiummedikation eine theoretisch denkbare zusätzliche Begünstigung für die Entstehung einer Struma darstellt, läßt sich aufgrund der geringen Patientenzahl mit dieser Medikamenten-Konstellation nicht beurteilen.

Für eine Beziehung von Entwicklung und Bestehen einer Struma zur Dauer der Lithium-Einnahme ergibt sich aus den eigenen Untersuchungen kein Anhalt, wenn man davon absieht, daß nach Beginn der Lithiumtherapie natürlich eine gewisse Zeit zur Entwicklung der Struma notwendig ist. Auch eine strenge Abhängigkeit der Strumaentwicklung von der Lithiumkonzentration im Serum ließ sich nicht erkennen. Ein wichtiger Grund hierfür mögen die wegen der geringen therapeutischen Breite in engen Grenzen gehaltenen Serumspiegel sein, die zwischen o,5 und 1,o mMol/ltr. lagen und im wesentlichen um o,7 mMol/ltr. streuten.

3.2. THYROXIN- UND TRIJODTHYRONIN-KONZENTRATION IM SERUM UNTER LITHIUM-MEDIKATION

Von den insgesamt untersuchten 7o Patienten erhielten 51 zum Zeitpunkt der Untersuchung regelmäßig Lithiumpräparate, vorwiegend Lithiumkarbonat. 2o Patienten nahmen kein oder noch kein Lithium ein. Aus der ersten Gruppe wurden zur Bestimmung der durchschnittlichen Thyroxinjod-Konzentration (Normalbereich 3-8 µg%) 41 Patienten ausgewählt, die weder Schilddrüsenhormon noch Ovulationshemmer noch andere Medikamente, von denen eine schilddrüsenspezifische Wirkung bekannt ist,

einnahmen. Hierbei ergab sich ein Mittelwert von 5,0 µg%. 2 Patienten wiesen eine erniedrigte Thyroxinjod-Konzentration auf (2,0 bzw. 2,6 µg%). Bei einer Patientin war das Thyroxinjod im Serum mit 10,4 µg% bei einem mit 0,89 gering erniedrigten Thyreobindungsindex (Normalbereich 0,9 - 1,2) erhöht. Sie war primär wegen einer Involutionsdepression aufgenommen worden. Die Schilddrüsenuntersuchung ergab ein autonomes Adenom bei hyperthyreoter Stoffwechsellage, das operativ eliminiert wurde.

Die durchschnittliche Thyroxinjod-Konzentration im Serum während einer langfristigen Lithiummedikation und unter Ausschluß anderer medikamentöser thyreotroper Einflüsse liegt also im mittleren Normbereich (s.auch Abb. 3). Die entsprechende Thyroxin-Konzentration läßt sich durch Multiplikation der Thyroxinjod-Konzentration mit dem Faktor 1,53 ermitteln.

Analog liegt die durchschnittliche Trijodthyronin-Konzentration (Normalbereich 0,9 - 1,9) innerhalb derselben Patientengruppe mit 1,36 ng/ml ebenfalls im mittleren Normbereich.

Auch für eine Beeinflussung des Verhältnisses von Thyroxin zu Trijodthyronin ergibt sich kein Anhalt, da die entsprechenden Serumwerte sich bei den einzelnen Patienten bei Abweichung vom Mittelwert gleichsinnig verhielten.

Eine langfristige dissoziierte Beeinflussung der SDH-Synthese oder der T4/T3-Konversion liegt somit nicht vor.

Bei der Unterteilung der SDH-Konzentration ist zu berücksichtigen, daß die Kenntnis der intermediären Beziehungen im Schilddrüsenregelkreis und seine Beeinflussung durch eine Vielzahl auch extraglandulärer Faktoren das Aufstellen alters- und geschlechtsunabhängiger Normalwerte zunehmend problematisch erscheinen lassen. In diesem Zusammenhang sei an die gegenseitige Beeinflussung der verschiedenen endokrinen Achsen untereinander vor allem auf hypophysärer Ebene erinnert, an die Diskussion über Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der TBG- und SDH-Produktion, an die veränderten Bedingungen während Pubertät, Gravidität und Klimakterium (6,17,18,44). Ferner sei auf die Beeinflussung der T4/T3-Konversion bei Lebererkrankungen hingewiesen (4,9). Als letzter Hinweis auf die Komplexität eines solchen Vielkomponenten-Systems sei die Vermutung jahreszeitlicher Schwankungen der SDH-Konzentration bei Neugeborenen genannt (32).

Es erscheint nicht sinnvoll, die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten anhand einiger der genannten Kriterien in Untergruppen aufzuteilen, da hierfür allgemein anerkannte Normalbereiche nicht existieren und außerdem über Patientengruppen von 5-1o Personen keine repräsen-

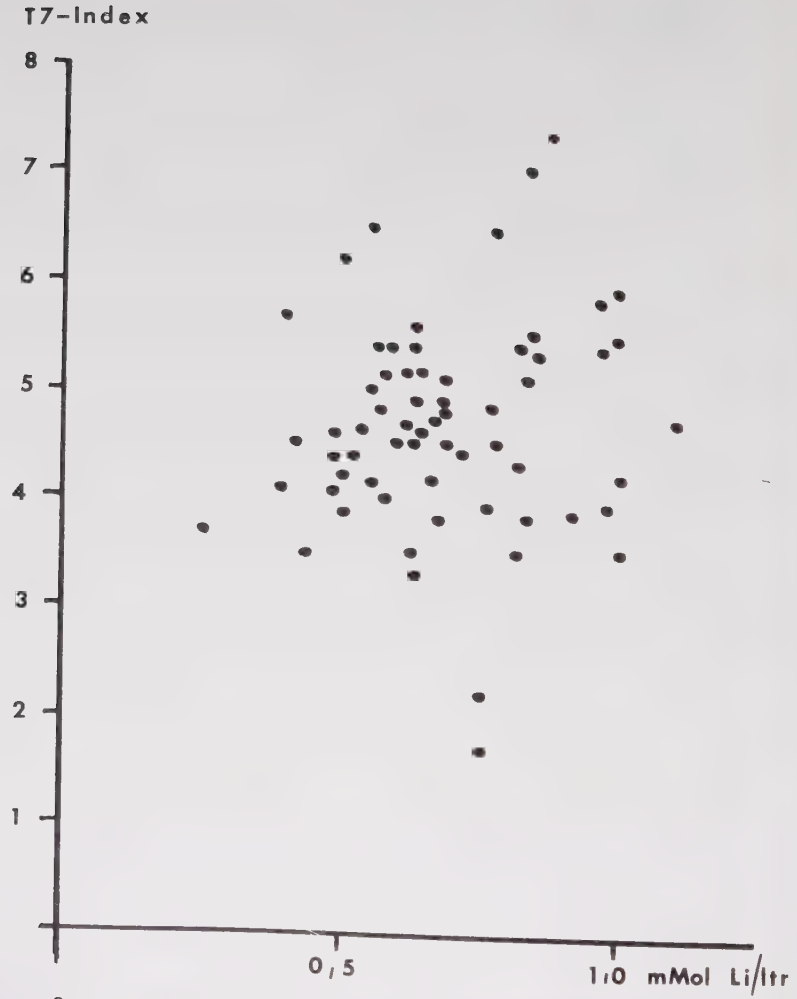

Abbildung 3 Freier Thyroxin-Index T 7 und Lithium-Konzentration im Serum der Patienten mit langfristiger Lithiummedikation.

tativen Aussagen möglich sind.

Es ist daher darauf hinzuweisen, daß die vorgelegten Untersuchungsergebnisse nur unter entsprechenden Vorbehalten zu bewerten sind.

3.3. THYREOGLOBULINANTIKÖRPER-TITER UND STOFFWECHSELLAGE UNTER LITHIUMMEDIKATION

Bei 11 von 51 Patienten unter Lithiummedikation fand sich ein schwach positiver TAK-Test, der einen Titer von 1 : 2500 in keinem Fall überstieg. Eine Beziehung zur TSH-Kinetik oder zu einer bestimmten Konstellation der Schilddrüsenhormone im Serum ist nicht zu erkennen. Auch bei 8 nicht mit schilddrüsenwirksamen Substanzen behandelten Patienten fand sich in 3 Fällen ein schwach positiver TAK-Titer. Es handelt sich um 3 Frauen von über 50 Jahren, deren freier Thyroxinindex im mittleren bis unteren Normbereich lag (5,7; 4,7 und 3,8). Die basale TSH-Konzentration im Serum sowie der TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation waren bei allen 3 Patientinnen normal (5/10 µU/ml und zweimal 2/9 µU/ml).

Die Patienten mit hypothyreoter Stoffwechsellage (zweimal) sowie mit hyperthyreoter Stoffwechsellage (einmal)

hatten keinen erhöhten TAK-Titer.

Es fand sich also bei 1/5 der mit Lithium behandelten Patienten ein schwach positiver TAK-Titer. Dies liegt über der Inzidenz bei der schilddrüsengesunden Bevölkerung und ist somit als Folge der Lithiummedikation anzusehen. **Die Häufigkeit eines schwach positiven TAK-Titers beim Normalkollektiv beträgt 5 %.**

3.4. PSYCHOPATHOLOGISCHER BEFUND UND STOFFWECHSELLAGE UNTER LITHIUM-THERAPIE

Die Klassifikation der psychischen Befunde als Voraussetzung für die Untersuchung ihrer Beziehung zur Stoffwechsellage bzw. endokriner Veränderungen stieß auf methodische Schwierigkeiten. Die Unterteilung der Befunde nach dem Schema der "Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie"(1)war nicht möglich, da es sich bei dieser Arbeit teilweise um retrospektive Auswertung von Krankengeschichten handelt, die von verschiedenen Psychiatern geführt worden waren, so daß Genauigkeit und Vergleichbarkeit der Befunde nicht immer den Voraussetzungen entsprechen dürften, wie sie für eine vorbehaltlose Anwendung der Tabelle notwendig wären. Hierfür wäre wohl eine prospektive Longitudinal-

studie erforderlich, wobei alle Untersuchungen nach Möglichkeit von demselben Untersucher durchgeführt werden sollten. Die Differenzierung und Gradeinteilung der psychischen Befunde erfolgte deshalb in vereinfachter Form, wobei jedoch die in der Tabelle genannten Oberbegriffe wie Wahn, Sinnestäuschungen, Verstimmungen und Gefühlsstörungen, psychomotorische Störungen etc. berücksichtigt wurden. Die graduelle Unterteilung besteht aus drei Schweregraden: Normalbefund - Übergangs- oder Zwischenstadium mit gering ausgeprägter psychopathologischer Symptomatik - Vollbild mit ausgeprägter psychopathologischer Symptomatik. Hiermit dürfte eine für die vorliegende Arbeit ausreichende Systematisierung der psychischen Befunde erreicht sein, die es vermeidet, eine Genauigkeit vorzutäuschen, welche die vorliegenden Befunde nicht hergeben können.

Da sich bei den untersuchten Patienten für eine Dissoziation des T4/T3-Verhältnisses kein Anhalt ergab, wurden der "freie Thyroxin-Index" T 7 und die TSH-Konzentration im Serum nach TRH-Stimulation als Maß der Stoffwechsellage gewählt.

Bei den untersuchten Patienten handelt es sich ausschließlich um Zyklothymien vom mono- oder bipolaren Typ, deren psychische Befunde in 5 Kategorien unterteilt wurden: Depressiv - subdepressiv - Normalbefund -

hypomanisch - manisch. Diese Begriffe sollen nur in vereinfachter Form Art und Grad des Krankheitsbildes bezeichnen und sind nicht zu verwechseln mit ihrer engeren Bedeutung bei der Beschreibung von Verstimmungen und Gefühlsstörungen.

Die Häufigkeit verschiedener Konstellationen der Stoffwechsellage und psychischen Befunde geht aus Tabelle 4 + 5 hervor. Sind bei einigen Patienten neben der zyklothymen Symptomatik auch geringe paranoide Züge zu beobachten, wird dies gesondert angeführt.

Bei 51 wegen mono- oder bipolarer Zyklothymie mit Lithium behandelten Patienten fand sich zum Zeitpunkt der Schilddrüsenuntersuchung in 31 Fällen ein weitgehend unauffälliger psychischer Befund, in 1o Fällen ein verschieden stark ausgeprägtes depressives Bild und in 1o Fällen eine Symptomatik hypomanischen Charakters. In der zuletzt genannten Gruppe boten 3 Patienten auch Symptome paranoider Natur. Eine ausgeprägte Manie fand sich in keinem Fall.

Von den 31 Patienten mit psychischem Normalbefund zeigten 11 eine eindeutig verstärkte Stimulierbarkeit der hypophysären TSH-Ausschüttung mit Werten von über 30 uU/ml nach Gabe von TRH. 8 Patienten zeigten einen Anstieg der TSH-Konzentration auf einen Grenzwert von

20 - 30 µU/ml. 10 Patienten wiesen eine normale TSH-Kinetik auf. Lediglich in 2 Fällen lag die TSH-Konzentration nach TRH-Applikation knapp unter 8 µU/ml. Eine Hyperthyreose konnte in beiden Fällen aufgrund des klinischen Befundes und normaler T4- und T3-Konzentration ausgeschlossen werden.

Insgesamt findet sich also unter der Lithiummedikation bis auf die in 2 Fällen allenfalls gering verminderte Stimulierbarkeit der hypophysären TSH-Ausschüttung in der Regel ein normaler oder verstärkter TSH-Anstieg nach TRH-Applikation mit Häufung der Werte im Grenzbereich (s.auch Abb. 5).

Die Patienten mit depressiver Symptomatik zeigten ausnahmslos eine im Grenzbereich liegende oder verstärkte Stimulierbarkeit der TSH-Inkretion.

Die hypomanischen Patienten incl. derer mit diskreter paranoider Symptomatik wiesen alle Varianten der TSH-Kinetik auf ohne Bevorzugung einer bestimmten Konstellation.

Abschließend seien noch die beiden Patienten mit hypothyreoter Stoffwechsellage erwähnt. Beide hatten einen erniedrigten T7-Index (2,2 und 1,7), eine eindeutig verstärkte Stimulierbarkeit der TSH-Inkretion und

Psychischer Befund	TSH µU/ml				
	< 8	9-20	21-30	31-50	> 50
Normalbefund	2	10	8	7	4
depressiv			1	1	1
subdepressiv			4	2	1
submanisch	3 P	2 P	2	1	2 P

Abbildung 4 Psychischer Befund und TSH-Verhalten im Serum nach TRF-Gabe (200 µg) bei 51 Patienten unter Lithiummedikation. (P = Patient mit gering paranoider Symptomatik).

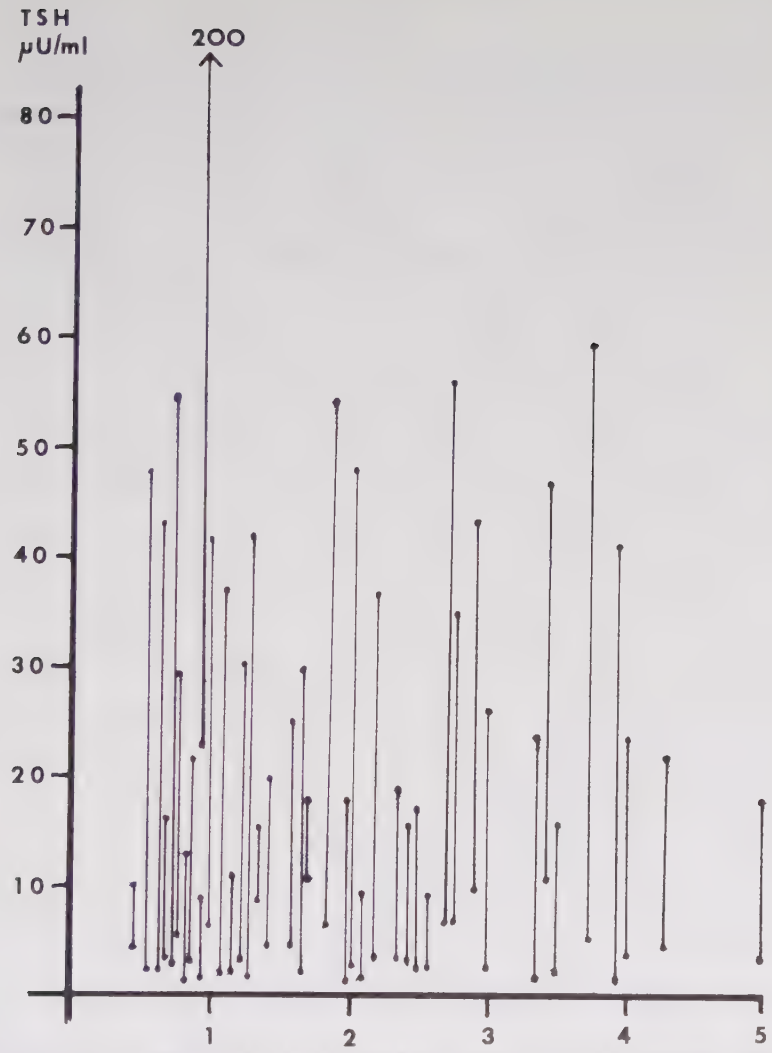

Abbildung 5 TSH-Kinetik in Abhängigkeit von der Dauer der Lithiummedikation. Die einzelnen Strecken entsprechen den TSH-Anstiegen bei den jeweiligen TRH-Testen. Der untere Punkt entspricht der basalen TSH-Konzentration, der obere der TSH-Konzentration im Serum nach Stimulation mit 200 µg TRH.

klinisch eine deutlich hypothyreote Symptomatik. Psychisch fand sich in einem Fall ein Normalbefund, im anderen Fall ein ausgeprägtes depressives Syndrom.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß eine Kopplung zwischen Stoffwechsellage und psychischem Befund unter Lithiumtherapie nicht erkennbar ist. In der Regel findet sich unabhängig vom psychischen Befund eine euthyreote Stoffwechsellage mit meist mehr oder weniger ausgeprägter verstärkter Stimulierbarkeit der hypophysären TSH-Ausschüttung.

3.5. PSYCHOPATHOLOGISCHER BEFUND UND STOFFWECHSELLAGE UNTER AUSSCHALTUNG DES EINFLUSSES SCHILDDRÜSENSPEZIFISCHER MEDIKAMENTE

Die Untersuchung der Frage, ob bei endogenen Psychosen, insbesondere der Zyklothymie krankheitsspezifische Veränderungen des thyreoidalen Regelkreises vorliegen, bereitet ebenfalls methodische Schwierigkeiten. Um exogene, vor allem medikamentöse Einflüsse auszuschließen und denkbaren metabolischen Kompensationsmechanismen, die möglicherweise initial auftretende Verschiebungen innerhalb des Regelkreises revidieren könnten, zuvorzukommen, erscheint es notwendig, Patienten im noch nicht behandelten Frühstadium der Erstmanifestation einer Psychose

zu untersuchen. Gerade diese Patientengruppe sieht aber der in einer Klinik tätige Psychiater nicht häufig, da die Patienten in der Regel schon auswärts medikamentös vorbehandelt wurden. Darüberhinaus kann sich zweifellos die rechtzeitige korrekte Wertung der psychischen Symptomatik und Erkennung der Diagnose durch den nicht psychiatrisch geschulten Arzt verzögern.

Infolgedessen war es nicht möglich, ein hinreichend repräsentatives Krankengut im Hinblick auf die hier angesprochene Fragestellung unter den zuvor genannten Bedingungen zu untersuchen und verbindlich zu der Hypothese Stellung zu nehmen, daß in das pathophysiologische Geschehen bei der Zyklothymie Veränderungen innerhalb des thyreoidalen Regelkreises kausal oder sekundär eingeschlossen sind. Wenngleich signifikante Aussagen also nicht möglich sind, seien jedoch die in diesem Zusammenhang erhobenen Befundkonstellationen von 13 Patienten kasuistisch vorgestellt.

Es handelt sich ausschließlich um Patienten mit Zyklothymie bzw. Involutionsdepression, die bis zum Zeitpunkt der Schilddrüsenuntersuchung noch nicht mit einem Lithiumpräparat behandelt worden waren. Eine Systematisierung dieser Befunde ist nicht möglich, weshalb die wichtigsten Befunde einzeln mitgeteilt werden.

3.5.1. KASUISTIK

1. Bei Pat.B.R. (39 J./männl.) bestand der Verdacht auf eine endogene Depression bei nicht sehr ausgeprägter psychopathologischer Symptomatik. Gewichtsabnahme, Fingertremor; keine Medikamente außer Valium.

   SD-Befund: Euthyreote Struma nodosa Gr.II mit einem inhomogen Tc-99m speichernden Knoten; T4-Test - 5,3/ug%, TBI - 1,07, T3-RIA - 2,0 ng/ml, TSH basal 4/uU/ml, nach TRH-Gabe Anstieg auf 12/uU/ml, IGT - 13 %, TAK-Test negativ. Auffallend war eine ungewöhnliche Unverträglichkeit von 100/ug L-T4/die.

   Operative Revision des Knotens. Histologie: Teils regressive Veränderungen, teils diskrete Zeichen einer vermehrten endokrinen Aktivität.

2. Pat. H.R. (63 J./weibl.) wurde wegen Involutionsdepression mit Suizidversuch stationär aufgenommen und erfolgreich mit Truxal und Haloperidol behandelt.

   Während des stationären Aufenthalts Entwicklung einer Hyperthyreose mit typischer klinischer Symptomatik.
   Therapie: J-131-Behandlung.

Weitere Diagnosen: Diabetes mellitus, Coxarthrose und Gonarthrose beiderseits, kompensierte Herzinsuffizienz.

Trotz des ausgeprägten Krankheitszustandes konnte die Patientin in ambulante Weiterbehandlung entlassen werden. Spätere Kontrolluntersuchungen liegen nicht vor.

3. Pat. I.S. (71 J./weibl.) wurde seit 2 Jahren wegen primärer Hypothyreose mit zuletzt täglich 150/ug L-Thyroxin behandelt. Unter dieser Therapie nahm die Patientin bis zur Aufnahme in stationäre Behandlung wegen schwerer Depressionen 3o kg Körpergewicht ab.

SD-Befund: Eutyhreose unter Substitutionstherapie mit SDH. T4-Test - 6,6/ug%, TBI - 1,o4, T3-RIA - O,9ng/ml, TSH basal 3/uU/ml, nach TRH-Gabe Anstieg auf 9/uU/ml. Auffallend ist lediglich die niedrige T3-Konzentration, wobei ein methodischer Fehler allerdings nicht sicher auszuschließen ist. Für eine wesentliche Änderung der Stoffwechsellage zur Zeit des Auftretens der Psychose ergab sich kein Anhalt.

4. Pat. H.H. (72 J./weibl.) wurde seit 3 Jahren wegen einer bipolaren Zyklothymie und seit 1o Jahren wegen einer primären Hypothyreose mit zuletzt täglich

100 µg L-Thyroxin und 25 µg L-Trijodthyronin behandelt.

SD-Befund: Euthyreose unter SDH-Therapie; T4-Test - 5,8 µg%, TBI - 1,10, T3-RIA - 2,o ng/ml, TSH basal 3 µU/ml, nach TRH-Gabe Anstieg auf 8 µU/ml.

5. Pat. A.J. (55 J./weibl.) wurde seit 4 Jahren wegen endogener Depressionen behandelt und war zum Zeitpunkt der SD-Untersuchung psychisch unauffällig (Medikation: lediglich 15 mg Valium/die).
SD-Befund: Euthyreose; T4-Test 5,7 µg%, TBI - 1,18, T3-RIA - 1,2 ng/ml, TSH basal 1 µU/ml, nach TRH-Gabe Anstieg auf 7 µU/ml.

6. Pat. P.L. (49 J./weibl.) wurde seit 32 Jahren wegen endogener Depressionen behandelt und befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in einer schweren Depression. (Medikation: Desipramin, Doxepin).
SD-Befund: Latente Hypothyreose; T4-Test - 5,3 µg%, TBI - 1,06, TSH basal 4 µU/ml, nach TRH-Gabe Anstieg auf 42 µU/ml, TAK-Titer 1 : 25 (gering positiv).

7. Pat. M.B. (61 J./weibl.) litt seit 2 Monaten unter schweren Depressionen und hatte 1o kg abgenommen. Vor 2 Jahren war eine Therapie wegen Hyperthyreose durchgeführt worden.

SD-Befund: Latente Hypothyreose; T4-Test - 4,1 µg%, TBI - 1,08, T3-RIA - 1,4 ng/ml, TSH basal 10 µU/ml, nach TRH-Gabe Anstieg auf 42 µU/ml, TAK-Test negativ. Keine schilddrüsenspezifische Allgemeinsymptomatik, zum Zeitpunkt der Untersuchung nahm die Patientin keinerlei Medikamente.

8. Pat. S.H. (58 J.,weibl.) wurde seit 4 Wochen wegen schwerer endogener Depressionen mit trizyklischen Antidepressiva ("Tryptizol") behandelt.
SD-Befund: Euthyreose; T4-Test - 4,5 µg%, TBI - 1,05, T3-RIA - 1,3 ng/ml, TSH basal 6 µU/ml, nach TRH-Gabe Anstieg auf 20 µU/ml, TAK-Test negativ.

9. Pat.L.Sch.(6o J.,weibl.) wurde seit 2 Monaten mit trizyklischen Antidepressiva wegen ausgeprägter endogener Depression behandelt.
SD-Befund: Euthyreose; T4-Test - 6,1 µg%, TBI - 1,07, T3-RIA - 1,1 ng/ml, TSH basal 5 µU/ml, nach TRH-Gabe Anstieg auf 1o µU/ml, TAK-Titer 1 : 25O.

1O. Pat. P.F. (5O J.,männl.) wurde seit 29 Jahren wegen endogener Depressionen behandelt und war zur Zeit der Untersuchung psychisch unauffällig. Andere Krankheiten: Eisenmangelanämie, deutliche Arteriosklerose, Medikation: "Tavor", Eisenpräparat.

SD-Befund: Euthyreose; T4-Test 4,5 µg%, TBI - 0,95, T3-RIA - 1,2 ng/ml, TSH basal 2 µU/ml, nach TRH-Gabe Anstieg auf 9 µU/ml, TAK-Titer 1 : 250.

11. Pat. K.H.K. (60 J.,männl.) wurde seit 10 Jahren wegen Zyklothymie behandelt und befand sich zur Zeit der Untersuchung in einer depressiven Phase.
Medikation: "Ludiomil".
SD-Befund: Vor 3 Jahren operative Entfernung eines autonomen Adenoms, jetzt latente Hypothyreose; T4-Test - 3,4 µg%, T3-RIA 0,9 ng/ml, TBI - 1,06, TSH basal 3 µU/ml, nach TRH-Gabe Anstieg auf 80 µU/ml, TAK-Test negativ; keine schilddrüsenspezifische Symptomatik.

Beim erstgenannten Patienten ist das Vorliegen eines Psychose nicht gesichert.

Bei der 2.Patientin läßt sich die Frage psychosespezifischer Veränderungen der Schilddrüsenhormon-Konzentration im Serum wegen des autonomen Adenoms mit hyperthyreoter Stoffwechsellage nicht beurteilen.

Wegen der mehrjährigen SDH-Therapie sind auch die Serumwerte der 3. und 4.Patientin in diesem Zusammenhang nicht zu beurteilen. Bei der 5.Patientin fand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung ein psychischer und thyreoidaler Normal-

befund, allenfalls eine im unteren Grenzbereich liegende Stimulierbarkeit der hypophysären TSH-Ausschüttung.

Die 6. und 7.Patientin zeigten das Bild einer latenten Hypothyreose. Dies könnte bei der 7.Patientin Folge einer früheren Hyperthyreose-Behandlung sein.

Die 8. und 9.Patientin wurden seit mehreren Wochen mit trizyklischen Pharmaka behandelt. Bei diesen fand sich ein normaler SD-Befund. Der 10.Patient zeigte bis auf einen schwach positiven TAK-Titer einen thyreoidalen und psychischen Normalbefund bei einer schon seit 29 Jahren bekannten Psychose.

Ähnlich stellt sich die Situation beim 11.Patienten dar, wobei wegen der früher durchgeführten Adenom-Resektion die Serumwerte zur Beurteilung der in diesem Zusammenhang bestehenden Fragestellung nicht mehr geeignet sind.

Streng genommen erfüllt also keiner der Patienten die Voraussetzung, die zuvor als notwendig zur Untersuchung psychosespezifischer Veränderungen des thyreoidalen Regelkreises angegeben wurden.Auffallend ist dennoch, daß sich in 7 Fällen von 11 Fällen anamnestisch eine Schilddrüsenerkrankung fand, darunter eine latente Hypothyreose. Bei den 4 anderen Fällen fand sich

eine Euthyreose.

Eine eindeutig verminderte Stimulierbarkeit der hypophysären TSH-Ausschüttung bei sonst normalen SDH-Konzentrationen ließ sich in keinem Fall nachweisen.

4. VERGLEICH EIGENER ERGEBNISSE MIT DENEN ANDERER AUTOREN

Da die erzielten Untersuchungsergebnisse teilweise von denen anderer zu diesem Thema vorliegenden Arbeiten abweichen, soll zunächst nach Gründen für diese Diskrepanzen gesucht werden. Im Anschluß an die zusammenfassende Beurteilung wird auf die therapeutischen Konsequenzen eingegangen, die sich hieraus ergeben.

4.1. STRUMAHÄUFIGKEIT UNTER LITHIUMTHERAPIE

Bei den untersuchten Patienten fand sich in 3/5 der Fälle eine Struma.

Diese Zahl mag angesichts der Mitteilungen in der Literatur (33) sehr hoch erscheinen. Bei kritischer Lektüre der anderen Arbeiten und Betrachtung der dort genannten Zahlen gewinnt man jedoch den Eindruck, daß die Autoren zu niedrige Zahlen ermittelt haben. In der kürzlich von der "Sektion Schilddrüse der Deutschen

Gesellschaft für Endokrinologie" veröffentlichten Studie über Aspekte der Jodsalzprophylaxe in der Bundesrepublik Deutschland wird die Kropfhäufigkeit für den Raum Hessen, Nordrhein-Westfalen und Rheinland-Pfalz mit 15 - 19 % angegeben, ermittelt durch Feststellung der Strumahäufigkeit bei Musterungsuntersuchungen der Bundeswehr (34). Da die untersuchten Fälle des eigenen Patientenguts aus den genannten Bundesländern stammen und zu 4/5 weiblichen Geschlechts sind, erscheint die genannte Strumahäufigkeit unter Lithiumtherapie mit ca. 60 % nicht so extrem hoch, wie man zunächst meinen könnte, da schon primär mit einer Strumainzidenz von über 20 % gerechnet werden muß. Lediglich 6 Frauen nahmen Ovulationshemmer ein.

Obwohl Nordeuropa zum großen Teil eine sehr niedrige Strumahäufigkeit aufweist (ca. 1 %), muß man vermuten, daß die Beobachtung von SCHOU et al., daß es unter Lithiumtherapie nur in 4 % der Fälle zur Entwicklung einer Struma komme (33), nicht zutreffen kann. Eine plausible Erklärung hierfür könnte die Annahme sein, daß vor ca. 8 Jahren in einer psychiatrischen Klinik mit den damals üblichen und vorwiegend klinischen Untersuchungsmethoden kleine Strumen, wie sie gerade als Folge der Lithiumtherapie typisch sind, wesentlich seltener diagnostiziert wurden, als es heute in nuklearmedizinischen und endokrinologischen Zentren der Fall

ist. So berichten denn auch GEHRING et al. (12), daß bei 1/3 der von ihnen untersuchten 25 Patienten, die zu 2/3 Frauen waren, innerhalb von 8 Wochen nach Aufnahme einer Lithiumtherapie und bei normalen Ausgangsbefund eine Schilddrüsenvergrößerung zu beobachten war. Da die Strumahäufigkeit in dem Gebiet, aus dem die Patienten dieser Arbeitsgruppe vorwiegend stammen dürften, in der oben genannten Studie mit 21 % angegeben wird, ist wohl bei entsprechend längerem Beobachtungszeitraum mit einer ähnlichen Inzidenz wie bei der Patientengruppe des untersuchten Kollektivs zu rechnen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß unter Lithiumtherapie ohne Berücksichtigung des Geschlechts, des Alters und verschiedener strumigener Faktoren in mindestens der Hälfte der Fälle mit dem Auftreten oder gegebenenfalls einer Vergrößerung einer bereits bestehenden Struma zu rechnen ist, die allerdings nur bei wiederum der Hälfte der Betroffenen zu örtlichen Beschwerden im Halsbereich führt.

4.2. THYROXIN- UND TRIJODTHYRONINKONZENTRATION UNTER LITHIUMTHERAPIE

Die durschnittliche Thyroxin- und Trijodthyronin-Konzentration im Serum der mit Lithium behandelten Patienten unterscheidet sich nicht signifikant vom Normal-

kollektiv.

Dies entspricht auch im wesentlichen den Angaben in der Literatur (11,36), wenn man die ersten Monate nach Beginn der Lithiummedikation unberücksichtigt läßt.

Zu der von GEHRING et al. geäußerten Vermutung einer durch TSH-Anstieg bewirkten vermehrten T3-Ausschüttung 8 Wochen nach Aufnahme der Lithiumbehandlung kann aufgrund eigener Untersuchungsergebnisse nicht Stellung genommen werden. Es sei jedoch darauf hingewiesen,daß das zeitliche Zusammentreffen von T3-Anstieg und verstärkter T3-Konzentration im Serum nicht beweisend für den von GEHRING et al. geäußerten Kausalzusammenhang ist, auch wenn man den T3-Anstieg im Serum als Folge vermehrter T3-Inkretion ansehen darf. Gerade die Tatsache, daß Lithium offensichtlich verschiedene Angriffspunkte in der thyreoidalen Hormonsynthese, -speicherung und -inkretion hat, läßt eher an eine TSH-unabhängige Ursache der relativ verstärkten T3-Ausschüttung denken, sofern man diese als gegeben voraussetzt.

Die meisten Autoren beschreiben einen vorübergehenden Abfall der SDH-Konzentration im Serum in den ersten Wochen nach Aufnahme der Lithiumapplikation (12), wobei allerdings in der Regel keine T3-Bestimmungen

durchgeführt wurden. Da hierüber weitgehende Übereinstimmung herrscht, erschienen eigene Untersuchungen zu dieser Frage überflüssig. Dieses Phänomen hat ja letztlich zum Einsatz von Lithium in der Therapie der Hyperthyreose und des Schilddrüsenkarzinoms geführt (14,39).

Die exogene alimentäre Jodzufuhr spielt für das Ausmaß der durch Lithium bewirkten Reduktion der SDH-Freisetzung ebenfalls eine Rolle (2,7), so daß bei Veränderungen der Jodzufuhr ein gelegentlich relativ zu T4 etwas erhöhter T3-Spiegel u.U. als Jodeinsparmechanismus (19) und nicht als Folge einer Stimulation durch TSH gedeutet werden kann.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß sich die Stoffwechsellage nach vorübergehendem Absinken der SDH-Inkretion unter Lithiumtherapie in der Regel wieder normalisiert und nur ausnahmsweise in eine Hypothyreose übergeht. Nach den eigenen Untersuchungen ist dieses Verhalten der Schilddrüse weitgehend unabhängig von der Dauer der Lithium-Medikation und von der Lithiumkonzentration im Serum, sofern ein Mindestzeitraum von mehreren Monaten und eine Serumkonzentration von o,5 mMol/ltr. überschritten werden. Hier weichen die erhobenen Befunde etwas von den Literaturangaben ab, ohne daß die Diskrepanz begründet werden kann.

4.3. THYREOGLOBULINANTIKÖRPERTITER UNTER LITHIUMTHERAPIE

Bei den mit Lithium behandelten Patienten fand sich in 1/5 der Fälle ein schwach positiver TAK-Titer, also eindeutig häufiger als beim Normalkollektiv (5%).

Die von EMERSON et al. beschriebene Behauptung, daß in dieser Gruppe eine verstärkte Tendenz zur Ausbildung einer latenten oder manifesten Hypothyreose bestünde als in der Gruppe mit negativem TAK-Test (11), ließ sich nicht bestätigen. Auch die Vermutung dieser Autoren, daß es sich bei der Gruppe mit positivem TAK-Test um bisher unauffällige Thyreoiditiden handelt, erscheint in Anbetracht der Häufigkeit des positiven TAK-Titers unwahrscheinlich. Dagegen liegt es wohl näher, einen positiven TAK-Test als Folge der Lithiummedikation - eventuell auf toxischer Basis (?) - anzusehen. Für die Mobilisierung immunologischer Prozesse spricht auch das gehäufte Auftreten mikrosomaler Antikörper. Darüberhinaus kann man sicher der Auffassung zustimmen, daß bei einer bereits bestehenden, klinisch jedoch noch unauffälligen Thyreoiditis mit steigendem TAK-Titer die Manifestation einer Hypothyreose zunehmend wahrscheinlich wird (11). Insgesamt müssen möglicherweise bestehende Zusammenhänge zwischen Lithium und (Auto?)-Immunprozessen als noch weitgehend ungeklärt angesehen werden.

4.4. THYREOIDALER REGELKREIS BEI PSYCHOSEN UNTER LITHIUM-MEDIKATION

Während der Lithiumbehandlung war eine gesetzmäßige Beziehung zwischen dem psychischen Befund und Veränderungen innerhalb der Achse Hypothalamus - Hypophyse - Thyreoidea nicht nachzuweisen. Diesem Sachverhalt entspricht auch die Beobachtung, daß nach den im Rahmen dieser Untersuchungsreihe bisher durchgeführten SD-Kontrolluntersuchungen die SDH-Therapie bei regelrechter Dosierung keinen Einfluß auf den Verlauf der Psychose zu haben scheint. Hierzu muß jedoch ergänzt werden,daß die SD-Kontrolluntersuchungen bei den Patienten, denen eine SDH-Therapie verordnet wurde, sich auf einen Zeitraum von maximal 1 1/2 Jahren erstrecken und deshalb noch keine verbindliche Stellungnahme zu diesem Problem zulassen. Auch in der Literatur konnten keine Angaben gefunden werden, die aufgrund langfristig angelegter Studien empirisch fundierte Rückschlüsse auf den Einfluß einer SDH-Behandlung auf die Psychosen erlauben.

4.5. THYREOIDALER REGELKREIS BEI PSYCHOSEN OHNE LITHIUM-MEDIKATION

In letzter Zeit wurde wiederholt über möglicherweise bestehende Intermediärbeziehungen zwischen Veränderungen

der Führungsgrößen des thyreoidalen Regelkreises und dem Auftreten von Psychosen, insbesondere vom zyklothymen Typ berichtet.

PRANGE et al. (31) sowie KASTIN et al. (23) vermuten aufgrund von ihnen erhobener Schilddrüsenbefunde bei vor allem zyklothymen Patienten eine in Zusammenhang mit der Psychose stehende Störung der Achse Hypothalamus - Hypophyse - Thyreoidea, die sich als verminderte Stimulierbarkeit der hypophysären TSH-Ausschüttung durch intravenöse TRH-Injektionen darstellt und kausal als abgeschwächter endogener TRH-Tonus als Folge verminderter TRH-Produktion oder -Ausschüttung des Hypothalamus gedeutet wird. Zur Stützung dieser Hypothese führen sie ihre Beobachtung an, daß bei einigen Patienten eine vorübergehende Besserung des psychischen Befundes durch intravenöse TRH-Applikation erzielt wurde.

Die eigenen Untersuchungsbefunde erlauben aus den bereits genannten Gründen keine empirisch belegte Stellungnahme zu dieser Hypothese. Dennoch mögen einige kritische Anmerkungen zu den diesbezüglichen Publikationen erlaubt sein. Während die seitens des Psychiaters zu postulierenden Voraussetzungen zur Untersuchung dieser Frage erfüllt sein dürften, also insbesondere noch nicht anbehandeltes Initialstadium der Erstmanifestation einer Zyklothymie, erscheint die Interpretation der erhobenen

Schilddrüsenbefunde anfechtbar. KASTIN et al. bezeichnen die Erhöhung des basalen TSH-Spiegels um 5,5 µU/ml nach intravenöser TRH-Applikation als verminderten Anstieg, ohne den Ausgangswert zu nennen. Abgesehen von der Tatsache, daß es bei der Fehlerbreite der TSH-Bestimmung nicht sinnvoll ist, einzelne Meßwerte mit der Genauigkeit von 0,1 µU/ml anzugeben und eine Beurteilung des Anstiegs der TSH-Konzentration im Serum ohne Kenntnis des basalen Spiegels nicht möglich ist, wird eine Erhöhung des Serumspiegels um 5-6 µU/ml nach TRH-Gabe zumindest innerhalb des Normalbereichs i.a. als noch ausreichend angesehen. Auf jeden Fall ist es kein signifikant pathologischer Wert, den man mit der TSH-Kinetik bei Hyperthyreose vergleichen könnte, da dann in der Regel die TSH-Konzentration im Serum auch nach TRH-Stimulation im meßtechnisch nicht mehr differenzierbaren Bereich liegt. Von den lediglich 5 von KASTIN et al. untersuchten Patienten ist allenfalls in einem Fall eine mit 1,9 µU/ml TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation etwas verminderte Stimulierbarkeit der hypophysären TSH-Inkretion zu diskutieren, wenn man einen Bestimmungsfehler ausschließt. Immerhin schwankt die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse des TRH-Tests, der bei allen Patienten dreimal durchgeführt wurde, erheblich. In einem Fall ergab der Test im Abstand von 24 Stunden einmal einen TSH-Anstieg von 0 und einmal von 5,5 µU/ml. Auch in der Arbeit von

PRANGE et al.(31) erscheint die Interpretation der Ergebnisse der TSH-Bestimmungen fragwürdig. Den bei 10 Patientinnen mit unipolarer Depression ermittelten durchschnittlichen TSH-Anstieg von 8,5 uU/ml nach intravenöser Gabe von 600 ug TRH deuten sie ebenfalls als verminderte Stimulierbarkeit der hypophysären TSH-Freisetzung.

Andere Publikationen zu diesem Thema berichten lediglich über einzelne Patienten mit Zyklothymie, bei denen ebenfalls eine atypische TSH-Kinetik bei normaler Schilddrüsenfunktion beobachtet worden sein soll (41).

Insgesamt weisen also die Berichte über krankheitsspezifische Veränderungen der Achse Hypothalamus - Hypophyse bei kritischer Lektüre erhebliche Mängel auf, so daß die Frage,ob diesem Regelkreis und insbesondere TRH überhaupt eine Rolle bei der Manifestation von Psychosen zukommt, vollkommen offen erscheint. Auch die Behauptung, daß TRH-Applikationen zu einer vorübergehenden Besserung des psychischen Befundes bei einigen Patienten geführt haben sollen, ist nur ein sehr vager Hinweis auf den hier diskutierten Zusammenhang, zumal bekannt ist, daß TRH nicht nur im Hypothalamus vorkommt, sondern auch in anderen Bereichen des Zentralnervensystems verbreitet ist (35). Annahmen über den Angriffspunkt von TRH müssen in diesem Zusammenhang

zur Zeit noch als spekulativ angesehen werden. Aus diesem Grund muß auch eine langfristige Behandlung mit TRH, abgesehen von Schwierigkeiten hinsichtlich der Dosierungstechnik, als sehr problematisch angesehen werden, zumal unerwünschte Effekte derzeit nicht vorauszusehen sein dürften.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß es aufgrund vieler Untersuchungen der letzten Zeit immer wahrscheinlicher wird, daß die Manifestation affektiver Psychosen mit Störungen im Bereich des Hypothalamus einhergeht, ohne daß bislang Klarheit über die Kausalzusammenhänge besteht (31,42). Inwieweit dem TRH hierbei eine Bedeutung zukommt, muß gegenwärtig noch als völlig ungeklärt angesehen werden.

5. INDIKATION DER SCHILDDRÜSENHORMONTHERAPIE BEI LITHIUM-MEDIKATION

Da sich für eine negative Beeinflussung des psychopathologischen Befundes bzw. des Krankheitsverlaufs der uni- und bipolaren Zyklothymien durch eine SDH-Therapie bisher kein Anhalt ergibt, steht dieser Behandlung grundsätzlich nichts im Wege.

Wegen einer gewissen Neigung zur Spontanremission der

lithiumbedingten Störungen der Schilddrüse muß bei Auftreten leichter morphologischer oder funktioneller Veränderungen nicht in jedem Fall unmittelbar mit einer SDH-Behandlung begonnen werden. Eine nur geringe Struma ohne örtliche Beschwerden oder eine verstärkte Stimulierbarkeit der hypophysären TSH-Inkretion ohne Anzeichen einer sich manifestierenden Hypothyreose sind nicht unbedingt behandlungsbedürftig. Klagt der Patient jedoch über anhaltende schilddrüsenspezifische örtliche oder Allgemeinbeschwerden, oder zeichnet sich die Manifestation einer Hypothyreose ab, so sollte die einschleichende Behandlung mit einem L-Thyroxin-Präparat aufgenommen werden. Die Dosierung richtet sich nach dem klinischen Befund sowie den Serum-Befunden. Nach Abbrechen der Lithiumbehandlung sollte nach einem Intervall von ca. 2 Wochen auch die SDH-Therapie unter ausschleichender Dosierung abgesetzt werden. Eine Alternative zu dem genannten Therapievorschlag bestünde darin, die Lithiummedikation von vornherein durch eine individuelle SDH-Behandlung zu ergänzen, also auch bei normalem Schilddrüsenbefund, mit der Absicht, der relativ häufigen Entwicklung einer Struma vorzubeugen.

Zusammenfassung

Nach einem kurzen Überblick über die Verwendung von Lithium in der Medizin werden zunächst die heutigen Vorstellungen über den thyreoidalen Regelkreis sowie die biologischen Effekte von Lithium dargelegt unter besonderer Berücksichtigung seiner schilddrüsenspezifischen und psychopharmakologischen Wirkungen. Dabei werden die Hypothesen verschiedener Autoren über psychosespezifische Veränderungen innerhalb der "Achse" Hypothalamus - Hypophyse - Thyreoidea referiert.

Die Untersuchungsergebnisse von 70 Patienten mit Zyklothymie und Involutionsdepression, die zum überwiegenden Teil mit einem Lithiumpräparat behandelt wurden, werden dargelegt, wobei besonders auf die Beeinflussung des thyreoidalen Regelkreises durch Lithium und durch die Psychose eingegangen wird.

Anschließend werden die eigenen Untersuchungsergebnisse den Literaturangaben gegenübergestellt und mögliche Ursachen für einige Diskrepanzen diskutiert.

In 3/5 der eigenen Fälle unter Lithium-Therapie fand sich eine Struma Grad I - II, die bei der Hälfte der Patienten mit örtlichen Beschwerden einherging. Nach initialem Abfall der Schilddrüsenhormoninkretion

unter Lithiummedikation normalisiert sich die Stoffwechsellage im allgemeinen spontan und geht nur ausnahmsweise in eine Hypothyreose über. Bei 3/5 der Patienten fand sich bei sonst euthyreoten Serumwerten eine gering bis deutlich verstärkte TRF-Stimulierbarkeit der hypophysären TSH-Ausschüttung, also Veränderungen im Sinne einer latenten Hypothyreose. Eine Beziehung der Stoffwechsellage zum TAK-Titer fand sich nicht. Im Unterschied zu einigen Autoren ließ sich auch keine gesetzmäßige Abhängigkeit thyreoidaler Veränderungen von der Dauer der Lithium-Medikation und der Lithium-Konzentration im Serum feststellen. Für eine Beziehung zwischen psychischem Befund und Veränderungen innerhalb des thyreoidalen Regelkreises unter Lithium-Therapie ergab sich ebenfalls kein Anhalt.

Eine verbindliche Stellungnahme zu der Hypothese psychosespezifischer Veränderungen innerhalb der Achse Hypothalamus - Hypophyse - Schilddrüse ist aufgrund der eigenen Untersuchungen nicht möglich. Die diesbezüglichen Literaturangaben erscheinen in ihrer Interpretation fraglich.

Für die Schilddrüsenhormontherapie unter Lithiummedikation gelten die üblichen Regeln der SD-Behandlung.

Literatur

1) Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP): Das AMP-System. Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1972

2) Berens,S.C., R.S.Bernstein,J.Robbins,J.Wolff: Antithyroid effects of lithium. J.Clin.Invest. 49 (1970), 1357

3) Berens,S.C., Wolff,J.: The endocrine effects of lithium. In: Johnson,F.N.: Lithium research and therapy. Academic Press Inc. (London), Ltd.,1975, 443

4) Biersack,H.J., W.Raabe,K.Rommelsheim,H.G.Rohner, H.J.Fuchs,C.Winkler: Die Schilddrüsenhormone und thyreotropes Hormon (TSH) bei Leber- und Nieren-insuffizienz. Nucl.-Med. 15 (1976), 135

5) Bowers,C.Y., K.L.Lee,A.V.Schally: A study on the interaction of the thyrotropin-releasing factor and L-triiodthyronine: Effects of pyromycin and cycloheximide. Endocrinology, 82 (1968), 75

6) Burke,C.W.: Significance of low T3-concentration.
Tagung: Schilddrüse 1975, Homburg/Saar, November 1975

7) Burrow,G.N., W.R.Burke,J.M.Himmelhoch,R.P.Spencer, J.M.Hershman: Effect of lithium on thyroid function.
J.Clin.End.Met. - 32 (1971), 647

8) Cade,J.F.J.: Lithium salts in treatment of psychotic excitement.
Med.J.Aust. (1949), 349

9) Chopra,J.J., D.H.Solomon,U.Chopra,R.T.Young,G.N.C. Teco: Alterations in circulating thyroid hormons and thyrotropin in hepatic cirrhosis: Evidence for euthyroidism despite subnormal serum triido thyronine.
J.Endocrin.clin.39 (1974), 501

10) Deery,D.J., A.C.Jones: Effects of hypothalamic extracts, neurotransmitters and synthetic hypothalamic releasing hormones on adenyl cyclase activity in the lobes of the pituitary of the dogfish.
J.Endocr. 64 (1975), 49.

11) Emerson,C.H., W.L.Dyson, R.D.Utiger: Serum thyreotropin and thyroxine concentration in patients receiving lithium carbonate.
J.Clin.End.Met. 36 (1973), 338

12) Gehring,D., K.Jaedicke-Hollender: Einfluß der Lithium-Behandlung auf die menschliche Schilddrüse und ihre Funktion.
Münch.Med.Wschr. 116, 1974, 1345

13) Gerdes,H., K.-P.Littmann,K.Joseph, J.Mahlstedt: Die Behandlung der Thyreotoxikose mit Lithium.
Dtsch.med.Wschr. 98 (1973), 1551

14) Gershengorn,M.C., M.Jzumi,J.Robbins: Use of Lithium as an Adjunct to Radioiodine Therapy of Thyroid Carcinoma.
J.Clin.End.Metab. 42, 1976, 105

15) Grant,G., W.Vale, R.Guillemin: Characteristics of the pituitary binding sites for thyrotropin-releasing factor.
Endocrinology, 92 (1973), 1629

16) Grimm,Y., S.Reichlin: Thyrotropin-releasing hormone (TRH): Neurotransmitter regulation of secretion by mouse hypothalamic tissue in vitro.
Endocrinology 93 (1973), 626

17) Herrmann,J., H.J.Rusche, H.J.Kröll, P.Hilger, H.L.Krüskemper: Free triiodothyronine (T3)- and thyroxine (t4) - serum levels in old age. Horm. metab. Res. 6, (1974), 239

18) Hesch, R.D.: Resultate eines Radioimmunoassays für TBG.
Tagung: Schilddrüse 1975, Homburg/Saar, November 1975

19) Ingbar,S.H.: Autoregulation of the thyroid. Response to iodide excess and depletion. Mayo Clin. Proc.Vol 47 (1972), 814

20) Johnson,F.N.: Lithium research and therapy. Academic Press Inc. (London) Ltd., (1975), 3

21) Johnson,F.N.: Lithium research and therapy. Academic Press Inc. (London), 1975, 405

22) Johnson,F.N.: Lithium research and therapy. Academic Press Inc. (London), 1975, 488

23) Kastin,A.J., R.H.Ehrensing, D.S.Schalch, M.S. Anderson: Improvement in mental depression with decreased Thyrotropin response after administration of thyreotropin-releasing Hormone.
The Lancet, Vol. 12, 1972, 740

24) Kopin,I.J.: How does lithium work ?
New Eng. J. Med. 280 (1969), 560

25) Leonhardt : Pharmakodynamische Aspekte der Lithium-Therapie.
Dtsch.Med.Wschr. 99 (1974), 715

26) Littmann,K.P., H.Gerdes: Experimentelle Befunde zur Wirkung von Lithium auf Schilddrüsenfunktion und Thyroxin-Intoxikation.
Tagung: Schilddrüse 1975, Homburg/Saar

27) Männistö,P.T., J.Leppäluoto,P.Virkkuney:
Complex antithyroid properties of the lithium ion.
Acta endocr. 74 (1973), 492

28) Martini,L., F.Fraschini, B.Mess, M.Motta:
Neural control of anterior pituitary functions.
Recent Progr. Hormone Res. 24 (1968), 438

29) Mitnick, M., S.Reichlin: Enzymatic synthesis of
Thyreotropin-Releasing Hormone (TRH) by hypo-
thalamic "TRH-Synthetase".
Endocrinology 91 (1972), 1145

30) Montoya,E., M.J.Seibel,J.F.Wilber: Thyrotropin-
Releasing Hormone secretory Physiology: Studies
by Radioimmunoassay and Affinity chromatography.
Endocrinology 96 (1975), 1413

31) Prange,A.J., I.C.Wilson,P.P.Lara, L.B.Alltop,
G.R.Breese: Effects of thyrotropin-releasing hor-
mone in depression.
Lancet (1972), 999

32) Rogowski,P., K.Siersbaek-Nielsen,J., Mølholm-Hansen: Seasonal Variation in neonatal thyroid function.
J.Clin.End.Met. 39 (1974), 919

33) Schou,M., A.Amdisen,S.E.Jensen,T.Olsen: Occurence of goitre during lithium treatment.
Brit.Med.J. (1968), 3, 710

34) Scriba,P.C., J.Kracht, E.Klein: Endemische Struma-Jodsalzprophylaxe.-
Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.
Dtsch.Med.Wschr.

35) Shambaugh III, G.F., J.F.Wilber,E.Montoya, H.Ruder, F.R.Blonsky: Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH): Measurements in human spinal fluid.
J.Clin.End.Met., 41 (1975), 131

36) Singer,I., D.Rotenberg: Mechanisms of Lithium action.
New Engl. J.Med. (1973), 254

37) Sutherland,F.W.: On the biological role of cyclic AMP.
JAMA, Vol. 214 (1970), 1281

38) Takasu,N., S.Sato, T.Tsukui, T.Yamada,R.Furihata, M.Makiuchi: Inhibitory action of thyroid Hormone on the activation of adenyl cyclase-cyclic AMP system by Thyroid-Stimulating Hormone in human thyroid tissues from euthyroid subjects and thyrotoxic patients.
J.Clin.End.Met.Vol. 39 (1974), 772

39) Temple,R., M.Berman, J.Robbins,J.Wolff: The use of lithium in the treatment of thyrotoxcosis.
J.Clin.Invest. 51 (1972), 2746

40) Turner,J.G., B.E.W.Brownlie, T.G.H.Rogers: Lithium as an adjunct to radioidodine therapy for thyrotoxicosis.
Lancet 1976, 614

41) van der Vis-Melsen,M.J.F., J.D.Wiener: Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin releasing hormone.
The Lancet, Vol. 2, 1972, 1415

42) Walcher,W.: Endokrinopathien und larvierte Psychosen.
Internist, 15 (1974), 238

43) Weitbrecht,H.J.: Psychiatrie im Grundriss.
Springer-Verlag, 1968, 286

44) Wenzel,K.W., H.Meinhold,M.Herpich,F.Adlkofer, H.Schleusener: TRH-Stimulationstest mit alters- und geschlechtsabhängigem TSH-Anstieg bei Normalpersonen.
Klin.Wschr. 52, (1974), 722

45) William,J.A., S.C.Berens,J.Wolff: Thyroid secretion in vitro: inhibition of TSH and dibutyryl cyclic-AMP stimulated ^{131}J-release by Lithium.
Endocrinology 88 (1971), 1385

46) Winkler,C., G.Mentzel: Technik des Initialtestes mit Jod 132 als Routinemethode zur Untersuchung der Schilddrüsenfunktion.
Fortschr.Röntgenstr. 93, 1960, 350

L E B E N S L A U F

Am 28. Juni 1944 wurde ich als Sohn der Eheleute Klaus-Peter und Hildegard Hedde in Hildesheim geboren. Nach Besuch der Volksschule in Detmold und Köln sowie des Gymnasiums in Köln und Bonn legte ich im März 1964 am Beethoven-Gymnasium in Bonn die Reifeprüfung ab. Nach zwölfmonatigem Wehrdienst nahm ich im Sommersemester 1965 an der Universität Bonn das Medizinstudium auf. Nachdem ich im Wintersemester 1967/68 die ärztliche Vorprüfung abgelegt und noch ein Semester in Bonn studiert hatte, wechselte ich für 2 Semester an die Universität in Würzburg. Anschließend kehrte ich nach Bonn zurück und und schloß das Medizinstudium im Februar 1972 mit dem Staatsexamen ab.

Meine Ausbildung als Medizinalassistent (1.5.1972 - 3o.9.1973) erhielt ich an der Medizinischen Poliklinik und Nervenklinik der Universität Bonn sowie der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Siegburg. Im November 1973 erhielt ich meine Approbation. Seit dem 1.1o.1973 arbeite ich am Institut für klinische und experimentelle Nuklearmedizin der Universität Bonn unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. C. Winkler.